

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über den Einfluß von Corticosteroiden auf die epidermale Regeneration am Meerschweinchenohr

Eine autoradiographische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ulrich Berendes
aus Heidelberg

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über den Einfluß von Corticosteroiden auf die epidermale Regeneration am Meerschweinchenohr

Eine autoradiographische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ulrich Berendes

aus Heidelberg

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29. August 1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Professor Dr.med., Dr.med.dent.habil. H. Heuser

Referent: Professor Dr.med. O. Braun-Falco

Correferent: Professor Dr.med. H.C. Friederich

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
Versuchsordnung und Methodik	8
Ergebnisse	11
Besprechung der Ergebnisse	18
Zusammenfassung	22
Bildtafeln	23
Literaturverzeichnis	25

Einleitung

Glukokortikoide nehmen wegen ihrer antiinflammatorischen, antiallergischen, antiexsudativen und antifibroblastischen Wirkung seit etwa 20 Jahren in der dermatologischen Therapie einen breiten Raum ein (DODDS 1947, LETTRE 1948, GOLDZIEHER 1949, WINKLER 1962). Ihre lokale Anwendung wie auch die orale und parenterale Verabreichung verhießen einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt (GOLDZIEHER 1949, SIDI, BOURGEOIS und GAVARDIN 1953, GARDENGHI und DOCENTE 1956, PERNOKAS, EDWARDS und DUNPHY 1957, UMBERT 1958 SMITH jr., ZAWISZA und BLANK 1958, KAUFMAN 1961, WEINER 1962).

Trotz zahlreicher Arbeiten über die klinische Wirksamkeit bei verschiedenen Hauterkrankungen konnte bisher eine vollständige Erklärung ihrer Wirkungsweise noch nicht gefunden werden (HOWES, PLOTZ, BLUNT und RAGAN 1950, BAXTER, SCHILLER, WHITESIDE und SMITH 1951, MENKIN 1951, BERRES und POLEMAN 1953, THOMAS 1956, HEITE und ROMMEL 1958, STRAUSS und KLIGMAN 1959, WEISSMAN und DINGLE 1961, WEISSMAN 1961, WEISSMAN und THOMAS 1962, WEISSMAN und FELL 1962, WEISSMAN und THOMAS 1963, HOUCK und PATEL 1965). Dies ist sicher auch dadurch bedingt, daß das Hautorgan durch einen vergleichsweise komplexen Aufbau aus mesenchymalen und epithelialen Gewebsanteilen gekennzeichnet ist und insofern mit mehreren Angriffspunkten und auch mit unterschiedlichen Wirkungen einer einzelnen pharmakologischen Substanz gerechnet werden muß.

Von besonderem Interesse, speziell auch im Hinblick auf die beobachtete Verminderung der DNS-Synthese von epidermalen

Zellen bei Psoriasis vulgaris (KALKOFF und BORN 1965) ist die Wirkung der Glukokortikoide auf Epithelzellen.

Wir haben deshalb den Versuch unternommen, das Verhalten der epithelialen Zellregeneration nach kontrollierter Stimulierung bei gleichzeitiger parenteraler Verabreichung verschiedener Glukokortikoide am Meerschweinchenohr zu verfolgen.

Als Weg bietet sich hierzu eine von PINKUS am Menschen zum ersten Mal durchgeführte Methode an (PINKUS 1952). Nach kontrollierter epidermaler Schädigung, nämlich Entfernung der Hornschicht durch sukzessive Tesafilm^(R)-Abrisse ("Stripping"), wird ein epidermaler Regenerationsvorgang ausgelöst, der in seinem Ablauf reproduzierbare Gesetzmäßigkeiten erkennen läßt (PINKUS 1951, PINKUS 1952). Dabei kommt es nach einer 24 bis 48 Stunden dauernden reaktionsarmen Zwischenphase zu einem starken Anstieg der mitotischen Aktivität, die sich in der folgenden Zeit wieder auf den Ausgangswert zurückbildet. Der große Vorteil dieser Methode liegt darin, daß sie relativ konstante Ergebnisse zeigt, und Gewebsdefekte mit den entsprechenden Sekundärererscheinungen (Entzündung, Infektion) weitgehend vermieden werden.

Zur quantitativen Analyse der regenerativen Aktivität bedienten wir uns der autoradiographischen Technik nach Injektion von ^3H -Thymidin. Dadurch werden alle praemitotischen, in der DNS-Verdoppelungsphase befindlichen Zellen durch den Einbau von ^3H -Thymidin darstellbar. Auf diese Weise wurden die Reduplikationsraten in den verschiedensten Geweben des Warmblüterorganismus unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ermittelt (LEBLOND, MESSIER und KOPRIWA 1959,

SCHULTZE und ÖHLERT 1960, MESSIER und LEBLOND 1960, JOHNSON und BOND 1961, KOBURG 1962, PILGIM und MAURER 1962, KAKU, IGARASHI und FUJITA 1964, WEINSTEIN und VAN SCOTT 1965, EPSTEIN und MAIBACH 1965, CHRISTOPHERS und SCHAUMLÖFFEL 1967, BRAUN-FALCO, CHRISTOPHERS und KURBAN im Druck).

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, mit Hilfe quantitativer autoradiographischer Analyse Aufschlüsse über das Ausmaß der Regeneration der Epidermis des Meerschweinchenohres unter dem Einfluß von Glukokortikoiden unter gleichzeitiger Anwendung der Methode nach PINKUS zu gewinnen. Damit soll ein Beitrag zur Frage des Glukokortikoid-Effektes auf proliferierende Epithelzellen geliefert werden.

Material und Methodik

Für die Experimente verwandten wir 250-345 g schwere männliche Albino-Meerschweinchen, die alle aus einer Generation stammten und etwa 2 Wochen alt waren. Während der gesamten Untersuchungen erhielten sie "Altromin"-Mischfutter und Wasser ad libitum.

Geprüft wurden 4 Glukokortikoide.

I. Nichtfluorierte Glukokortikoide

a. Hydrocortison

b. Methylprednisolon (Urbason^(R))

II. Fluorierte Glukokortikoide

c. einfach fluoriert

Triamcinolon(Volon-A^(R))

d. doppelt fluoriert

Betamethason(Betnesol-V^(R))

Für jedes Steroid wurden insgesamt 2 voneinander unabhängige Versuchsreihen mit je 4 Tieren durchgeführt. Die Einzeldosierung der Glukokortikoide betrug 1 mg/kg Körpergewicht, berechnet auf äquivalente Mengen Prednison.

(Abb. 1)

Hormone	Tiere			
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4
Hydrocortison	5mg / 0,6ml 0,9% NaCl			
Methylprednisolon	1mg / 0,125ml 0,9% NaCl			
Triamcinolon	1mg / 0,35 ml 0,9% NaCl			
Betamethason	0,076mg / 0,2ml 0,9% NaCl			
Kontrolle	1ml 0,9% NaCl			

Diese von der Klinik her bekannten Isodosen wurden stets durch Verdünnen der Originallösung bzw. -suspension erreicht. Zur Injektion hoben wir nach oberflächlicher Äthernarkose im lateralen Rückengebiet eine Hautfalte ab und injizierten langsam subcutan. Nach zehntägiger Verabreichung der angegebenen Glukokortikoide wurde an der Außenseite beider Ohren die Hornschicht mit Hilfe von Tesafilm^(R)-Streifen sukzessive abgetragen ("Stripping"). Gewöhnlich reichten 6-8 Streifen pro Ohr aus. Vollständige Entfernung der Hornschicht zeigte sich durch beginnenden Serumaustritt auf der Epidermis an. Um ein fortlaufendes Bild über die praemitotische Aktivität im Verlauf der epidermalen Regeneration zu gewinnen, führten wir die Hornschichtabrisse jeweils 90,60,50,40,30,20 und 10 Stunden vor Tötung durch.

Vierzig Minuten vor Tötung der Tiere wurde intracutan in die Außenseite jeder Ohrmuschel 0,1 ml einer mit 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnten ³H-Thymidinlösung (spezifische Aktivität: 6,5 Ci/mMol) injiziert, wobei 0,1 ml Injektionslösung 5 Ci ³H-Thymidin enthielten. Die injizierten Hautareale wurden durch Betupfen mit einer in blauen Farbstoff (Methylenblau) getauchten Kapillare gekennzeichnet. Vierzig Minuten nach Injektion erfolgte Tötung der Tiere durch Nackenschlag. Es schlossen sich Abtrennung der Ohren, Ausschneiden der markierten Gebiete mit der Schere und Fixieren der einzelnen Gewebestückchen in 4%iger neutraler Formalinlösung für 24 Stunden an.

Anschließend erfolgte Einbettung in Paraffin und Anfertigung von 5 dicken Paraffinschnitten, die auf mit Gelatine-

Chromalaun vorbehandelte Objektträger verbraucht wurden. Von jedem Präparat wurden etwa 8 Schnitte pro Objektträger angefertigt.

Zur Herstellung der Autoradiogramme benutzten wir KODAK AR-10 "Stripping-film". Die Exposition der Filme betrug 17 Tage unter Lichtabschluß bei 4°C. Am 18. Tag wurden die Autoradiogramme entwickelt und fixiert. Nach Lufttrocknung erfolgte Färbung durch den Film hindurch mit Hämalaun-Eosin. Die Auswertung geschah durch Feststellung der Zahl ^3H -Thymidin-markierter Zellen pro 1000 Basalzellen im Lichtmikroskop (Öl-immersion). Daraus leiteten wir den ^3H -Thymidin-Markierungsindex, d.h. die Anzahl ^3H -Thymidin-markierter Zellen pro 100 Basalzellen, ab.

Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse sind in den Abbildungen 2 bis 6 graphisch dargestellt.

1. Kontrolle

Der Kurvenverlauf bei den lediglich mit 0,9%iger NaCl-Lösung behandelten Tieren (Kontrolle) ist gekennzeichnet durch einen relativ gleichmäßig niedrigen ^3H -Thymidin-Markierungsindex in den ersten 40 Stunden nach Hornschichtabrieb mit Werten zwischen 10 und 20%. Fünfzig Stunden nach Entfernen der Hornschicht zeigte sich jedoch ein plötzlicher Anstieg der epidermalen DNS-Synthese mit einem maximalen ^3H -Thymidin-Markierungsindex von 62,4%.

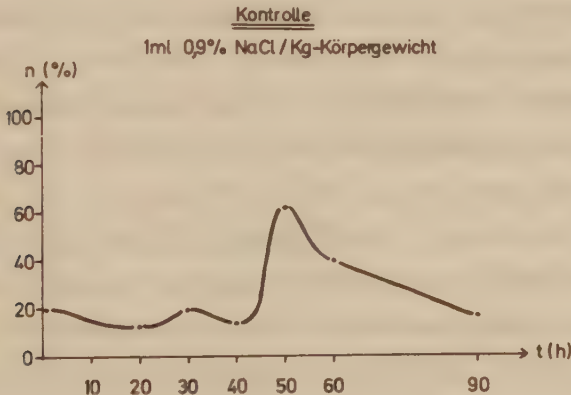


Abbildung 2

Verhalten des ^3H -Markierungsindex bei Kontrolltieren.
Maximaler ^3H -Thymidin-Markierungsindex bei 50 Stunden:
62,4%.

Der Gipfel der praemitotischen DNS-Synthese liegt also ohne jegliche Zufuhr von Glukokortikoiden bei 50 Stunden nach Setzen der oberflächlichen Läsion. Bereits 60 Stunden nach Hornschichtentfernung fällt der ^3H -Thymidin-Markierungsindex auf 40% ab, um 90 Stunden nach Versuchsbeginn den Ausgangswert zu erreichen.

Im histologischen Bild zeigt sich ein geringes perivaskuläres entzündliches Infiltrat im oberen Corium, mäßiges Anschwellen der Epithelzellen und interzelluläres Ödem. Auffallend sind weiterhin der Verlust des stratum granulosum und die sich fortschreitend entwickelnde Parakeratose, wie sie auch von PINKUS (1951/52) beim Menschen beschrieben wurde.

2. Hydrocortison

Hydrocortison hat, wie Abbildung 3 zeigt, einen deutlich hemmenden Effekt auf die epidermale Proliferation innerhalb epidermaler Regeneration nach Hornschichtabrieb.

Im Gegensatz zu den Kontrollwerten zeigt sich im gesamten Verlauf der mit Hydrocortison durchgeführten Versuche ein ^3H -Thymidin-Markierungsindex mit Werten, die 25% nie übersteigen (Abbildung 3, Seite 13).

Ein Kurvengipfel und maximaler Anstieg DNS-synthetisierender Zellen konnte während der gesamten Versuchszeit nicht beobachtet werden. Eine ^3H -Thymidin-Markierung von Bindegewebszellen sowie Entzündungszellen tritt erst nach etwa 60 Stunden auf. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren zeigt sich unter Hydrocortison eine relativ früher einsetzende Markierung der Talgdrüsenmutterzellen, die bis 60 Stunden nach

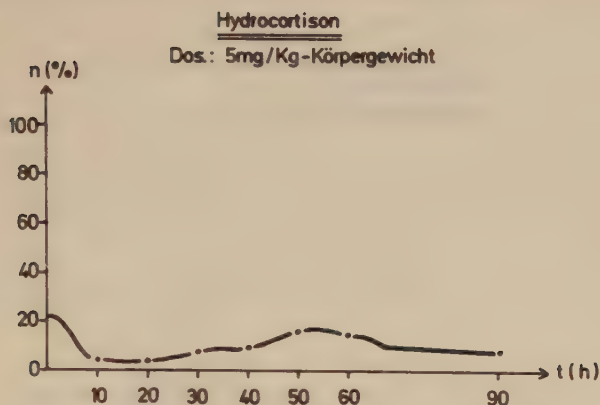


Abbildung 3

Verhalten des ^3H -Thymidin-Markierungsindex bei mit Hydrocortison behandelten Meerschweinchen

Hornschichtabriß anhält und so auf eine dauernd hohe Reduplikationsrate hinweist.

Im oberen Corium fand sich lediglich ein sehr geringes, perivascular lokalisiertes, entzündliches Infiltrat.

3. Methylprednisolon(Urbason^(R))

Wie die in Abb. 4 dargestellten Untersuchungsergebnisse zeigen, hat die parenterale Zufuhr von Methylprednisolon in der von uns verwandten Dosis keinen signifikanten Einfluß auf die Proliferation innerhalb der epidermalen Regeneration nach Hornschichtabriß.

Das Verhalten des ^3H -Thymidin-Markierungsindex' innerhalb des Vergleichszeitraumes zeigt bei den mit Methylprednisolon durchgeführten Untersuchungen grundsätzliche Überein-

stimmungen mit dem Verlauf der Kontrollwerte (Abbildung 4).

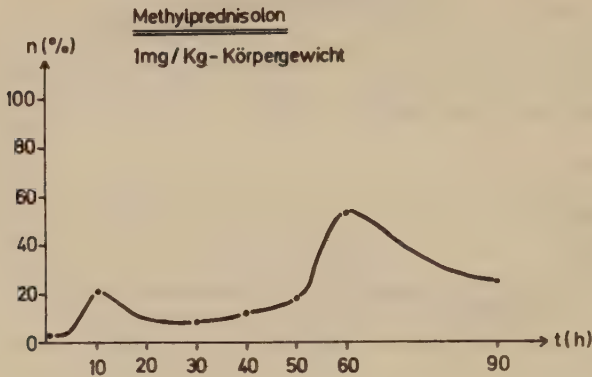


Abbildung 4

Verhalten des ^3H -Thymidin-Markierungsindex bei
mit Methylprednisolon behandelten Meerschweinchen

Allerdings tritt die maximale praemitotische Aktivität erst um 60 Stunden nach Hornschichtabrieb auf und erreicht mit 54% DNS-synthetisierender Zellen nicht ganz die Höhe des vergleichbaren Maximums der Kontrolle (62,4%). Gleichfalls scheint der postmaximale Abfall 90 Stunden nach Hornschichtentfernung mit 24% etwas verzögert. Insgesamt ist also die Zahl der DNS-synthetisierenden Zellen über einen längeren Zeitraum erhöht. Die absolute Zahl ^3H -Thymidin-markierter Zellen erreicht jedoch nicht die Höhe der Kontrollwerte.

Besonders auffällig ist hierbei noch, daß das entzündliche Infiltrat nur geringgradig ausgeprägt ist und eine ^3H -Thymidinaufnahme seitens dieser Zellen völlig fehlt.

4. Triamcinolon(Volon-A^(R)-Kristallsuspension)

Im Gegensatz zu der unter Hydrocortison aufgetretenen Hemmung der epidermalen Regeneration (Abb. 3) ist bei den mit Triamcinolon (Abb. 5) durchgeführten Versuchen kein Rückgang der Proliferation nach Hornschichtabrieb festzustellen.

Im Vergleich zur Kontrollkurve scheint sich hier eine schon nach 50 Stunden einsetzende hohe Aktivität der Basalzellreduplikation zu ergeben (Abbildung 5).

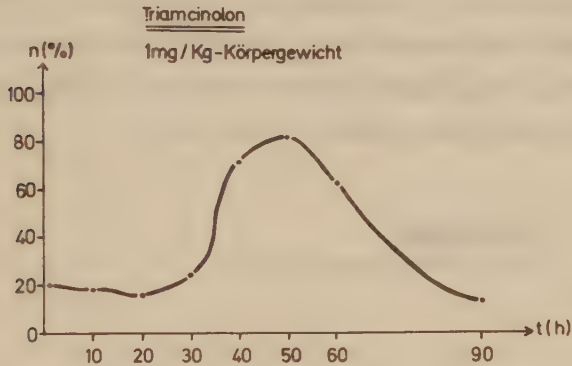


Abbildung 5

Das Verhalten des ^3H -Thymidin-Markierungsindex bei mit Triamcinolon behandelten Meerschweinchen

Der Kurvengipfel erreicht vergleichsweise hohe Werte (Markierungsindex: 82%). Gleichzeitig setzt schon 50 Stunden nach Hornschichtabrieb eine ausgeprägte Verhornung der Epidermis ein, bei der sich neben der erwarteten Parakeratose eine deutliche Orthohyperkeratose zeigte. ^3H -Thymidin-markierte dermale Zellen wurden selten angetroffen.

Zur Zeit des höchsten ^3H -Thymidin-Markierungsindex der Epidermis hatte auch das mäßig ausgeprägte entzündliche Infiltrat sein stärkstes Ausmaß erreicht.

5. Betamethason (Betnesol-V^(r)) Kristallsuspension)

Bei Verwendung von Betamethason wurde, ähnlich wie unter der Wirkung von Methylprednisolon und Triamcinolon, keine signifikante Hemmung der Proliferation innerhalb der epidermalen Regeneration nach Hornschichtabrieb beobachtet.

Die Verlaufsform dieser Kurve gleicht dem früher besprochenen Verhalten, zeigt jedoch eher einsetzende, hohe Werte des ^3H -Thymidin-Markierungsindex (Abbildung 6).

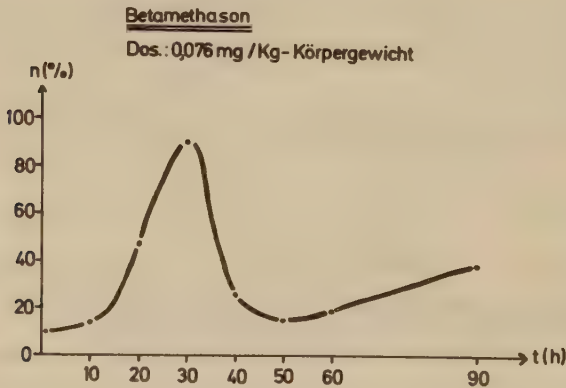


Abbildung 6

Verhalten des ^3H -Thymidin-Markierungsindex bei mit Betamethason behandelten Meerschweinchen

Bereits 20 Stunden nach Hornschichtabriß erreichten die DNS-synthetisierenden Zellen die Höhe von 47%. Das Maximum des ^3H -Thymidin-Markierungsindex war bereits 30 Stunden nach "Stripping" in einer Höhe von 90% erreicht. Vierzig Stunden nach Hornschichtentfernung waren die DNS-synthetisierenden Zellen dem Ausgangswert angenähert. Bemerkenswert sind also Höhe und früher Zeitpunkt des Kurvengipfels sowie der schnelle Abfall des ^3H -Thymidin-Markierungsindex nach Erreichen des Maximums.

Im oberen Corium zeigte sich ein lediglich mäßig ausgeprägtes, perivascular betontes, entzündliches Infiltrat.

Besprechung der Ergebnisse

In einer ganzen Reihe von Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß radioaktiv markiertes Thymidin von der Zelle ausschließlich in die DNS während der DNS-Verdoppelungsphase eingebaut wird (CRONKITE, BOND, FLIEDNER und RUBINI 1959, LE-BLOND, MESSIER und KOPRIWA 1959, SCHULTZE und ÖHLERT 1960, ÖHLERT und BÜCHNER 1961). Dabei beträgt die Verfügbarkeitszeit des hier verwandten ^3H -Thymidin im Warmblüterorganismus circa 40 bis 60 Minuten (MAURER und KOBURG 1961). Nach dieser Zeit ist die Serumkonzentration des markierten Thymidin durch Einbau in DNS und durch Abbau bzw. Austausch der Markierung soweit abgefallen, daß nach 60 Minuten ein merkbarer Einbau von ^3H -Thymidin in DNS autoradiographisch nicht mehr erfaßt werden kann. Zwar ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß durch Zellzerfall und DNS-Abbau wiederum markiertes Thymidin frei wird und zum Einbau zur Verfügung steht, doch sind diese Mengen so klein, daß ihr Einbau in DNS autoradiographisch nicht faßbar ist. Wir können also feststellen, daß die in unseren Versuchen markierten Zellkerne sich während der Versuchszeit in ihrer DNS-Neubildungsphase befanden und während dieser Zeit ^3H -Thymidin in die neugebildete DNS eingebaut haben.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse gehen wir davon aus, daß die in den Kontrollwerten dargestellten Resultate die physiologische Antwort auf den Reiz des Hornschichtabtrisses geben und uns somit als Ausgangswerte für die Ergebnisse bei den Untersuchungen mit Glukokortikoiden dienen können.

Daß diese Annahme zu Recht besteht, wird auch durch die Untersuchungen von PINKUS beim Menschen deutlich (PINKUS 1951, PINKUS 1952). Es scheint sich also hier um ein einheitliches biologisches Prinzip zu handeln, das bei den verschiedenen Tieren in einheitlicher Weise erfolgt.

Bei einem Vergleich der Glukokortioide Triamcinolon, Methylprednisolon und Betamethason mit den Kontrollwerten finden wir im wesentlichen insofern eine Übereinstimmung der Ergebnisse, als die Reduplikationsrate in der Epidermis im Maximum stets etwa die Höhe der Kontrollwerte erreicht. Lediglich der Zeitpunkt maximaler Einlagerung des ^3H -Thymidin in die DNS während der praemitotischen Synthesephase ist verschoben. Bei Betamethason liegt er früher, bei Triamcinolon und Methylprednisolon jedoch später als der Zeitpunkt höchster DNS-Synthese in der Kontrolle. Man findet ihn aber immer zwischen 30 und 60 Stunden nach Hornschichtabrieb. Die von verschiedenen Autoren bei Cortison und Hydrocortison gefundene Hemmung der Syntheseleistung besonders der Fibroblasten in vitro (LETTRE 1948, HOWES, PLOTZ, BLUNT und RAGAN 1950, BAXTER, SCHILLER, WHITESIDE und SMITH 1951, WEISSMAN und THOMAS 1963 u.a.) trifft für das Epithel bei den von uns verwandten synthetischen Glukokortikoid-Derivaten in der hier getesteten Dosis nicht zu.

Im Gegensatz dazu weist der Verlauf der epidermalen Reduplikation unter parenteraler Gabe von Hydrocortison (Abb.3) ein vollständiges Ausbleiben des Kurvengipfels auf. Das Fehlen des typischen steilen Anstiegs, sowie die stets niedrige Reduplikationsrate mit einem Maximum des ^3H -Thymidin-Markie-

rungsindex bei 23% sind der Ausdruck einer starken Hemmung der epidermalen Regeneration.

Abgesehen von der durchweg beobachteten Abschwächung der entzündlichen Reaktion, kann festgestellt werden, daß unter Betamethason, Methylprednisolon sowie Triamcinolon, die in Isodosen gegeben wurden, eine wesentliche Beeinflussung der epidermalen Regeneration nicht zu verzeichnen ist. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der Hydrocortisonversuche weist eine offensichtliche Diskrepanz auf. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß Hydrocortison in einer fünffach höheren Menge gegeben wurde. Also ist im Hautorgan eine wesentlich höhere Endkonzentration als wahrscheinlich anzunehmen.

Die hierbei aufgetretene Hemmung ist demnach als Folge der erhöhten Konzentration aufzufassen. Die an Hand klinischer Wirksamkeitsprüfungen empirisch gewonnenen Vergleichsdosen der einzelnen synthetischen Glukokortikoid-Derivate lassen darauf schließen, daß trotz klinischer Gleichwertigkeit eine unterschiedliche Beeinflussung im Effektorgan eintritt. Eine für den Zellmetabolismus wesentliche Wirkungsweise wurde von WEISSMAN und DINGLE erstmals herausgestellt und später mehrfach bestätigt (WEISSMAN und DINGLE 1961, WEISSMAN und FELL 1962, WEISSMAN und THOMAS 1963). Sie besteht in einer Stabilisierung der lysosomalen Membranen, wodurch die Freisetzung der hier aktiven Enzyme ("lysosomale Protease" nach WEISSMAN) verhindert wird. Da diese Enzyme bei der Schädigung der Einzelzelle eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen, können wir aus unseren Untersuchungen schließen, daß dieser Effekt bei den von uns getesteten Konzentrationen lediglich unter Hydrocortison eingetreten ist.

Es bleibt zu prüfen, ob bei einer höheren Dosierung der hier verwandten Glukokortikoidderivate ein gleicher Wirkungsmechanismus aufgedeckt werden kann. Ebenso ist der Einfluß der in unterschiedlichen Mengen mit den Glukokortikoiden zugeführten 0,9%igen NaCl-Lösung auf die Proliferation der reproduktiven epidermalen Zellen noch offen. Die für klinische Zwecke und nach klinischen Ergebnissen gewonnenen Steroidäquivalente geben zunächst keinen Einblick in ihre Wirkungsfähigkeit in der Einzelzelle. Unter pathologischen Bedingungen wie zum Beispiel Entzündungen treten zahlreiche Einzelmechanismen auf, die eine sehr unterschiedliche Beeinflussung durch das Steroid erfahren können. Die Epithelzelle selbst ist jedoch nach unseren Ergebnissen nur unter Verwendung sehr hoher Dosen im Sinne einer Hemmung der DNS-Synthese beeinflussbar.

Zusammenfassung

Mit Hilfe der autoradiographischen Methodik mit ^3H -Thymin wurden die DNS-Reduplikationsraten in Epidermiszellen nach kontrollierter Stimulierung zur Proliferation unter dem Einfluß von verschiedenen, parenteral zugeführten Glukokortikoiden untersucht.

Die kontrollierte Proliferation wurde durch die von PINKUS beschriebene Methode ("Stripping") am Meerschweinchenohr hervorgerufen.

Aufgrund unserer Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Im Falle des Hydrocortison wurde eine deutliche Hemmung der epidermalen Regeneration festgestellt.
2. Im Falle der synthetischen Glukokortikoidderivate Beta-methason, Triamcinolon und Methylprednisolon konnte ein signifikanter Einfluß auf die epidermale Regeneration bei der Höhe der hier angewandten Dosen nicht gesichert werden.
3. Es muß jedoch offen bleiben, ob unsere, mit klinisch ermittelten, äquivalenten Dosen durchgeführten Untersuchungen biologisch äquivalente Dosen entsprechen.

Weitere Studien müssen zeigen, ob im Falle der obengenannten, synthetischen Glukokortikoidderivate unter parenteraler Verabreichung eine dosisabhängige Hemmung auftritt.

Bildtafel I

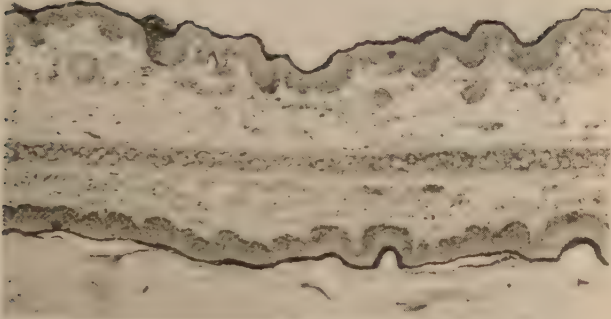


Abbildung 7

Meerschweinchenohr, quer geschnitten, Vergrößerung 40x

Zu Bildtafel II, Abbildungen 8 bis 11, nächste Seite:

- Abb. 8 Kontrollserie, Null Stunden. Dichte Hornauflagerungen auf der Epidermis. Deutliche Markierung der paremitotischen Zellen.
- Abb. 9 Volon-A. 30-Stunden-Wert. Mäßiggradige Parakeratose. Deutliche Zellmarkierung im Bereich einer Talgdrüse.
- Abb. 10 Volon-A, 50 Stunden nach Hornschichtabriß. Deutliche, mittelstarke Parakeratose. Perlschnurartige Markierung im Basalzellbereich.
- Abb. 11 Betamethason, 60 Stunden nach Stripping. Excessive Parakeratose. Deutliches entzündliches Infiltrat.

Bildtafel II

Abb. 8

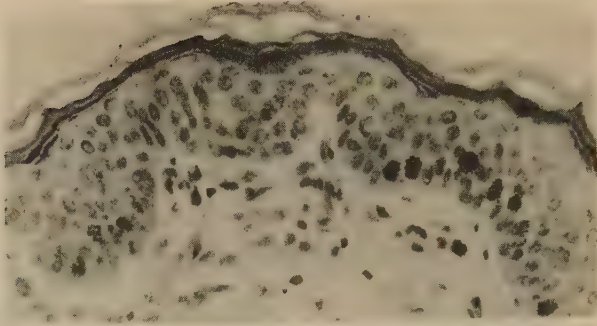


Abb. 9

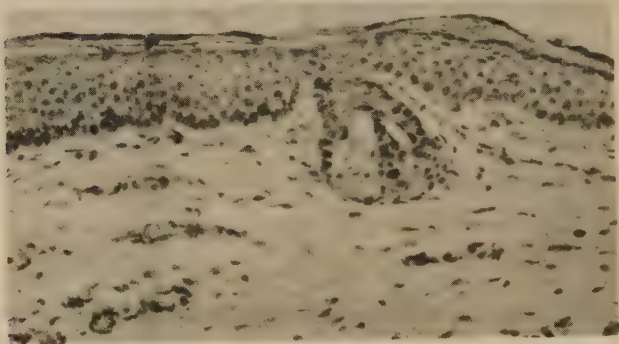


Abb. 10

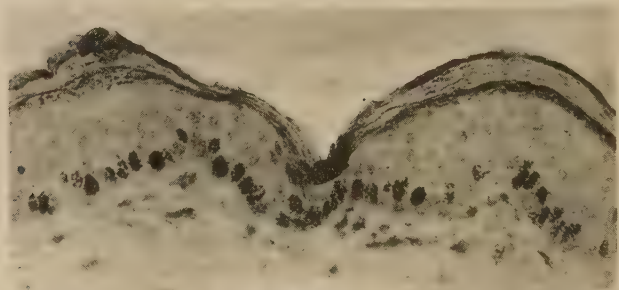
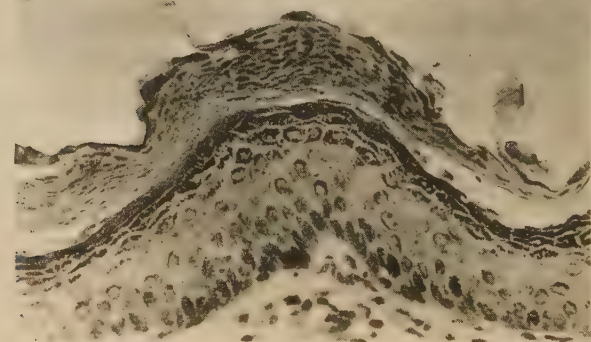


Abb. 11



Literaturverzeichnis

- BAXTER H., C.SCHILLER, J.WHITESIDE und R.A.SMITH
The Influence Of Cortison On Skin And Wound
Healing In Experimental Animale.
Plast. Reconstr. Surg. 7, 24-27 (1951)
- BERRES H.H. und G.POLEMAN:
Experimenteller Beitrag zur Cortisonwirkung
auf die Epidermis.
Zschr. Hautkrh. 14, 194-196 (1953)
- BRAUN-FALCO O., E.CHRISTOPHERS und A.KURBAN:
Abnormes Verhalten der epidermalen Regeneration
der Patienten bei Psoriasis vulgaris.
In Druck.
- CHRISTOPHERS E. und E.SCHAUMLÖFFEL:
Zur DNS-Synthesezeit in der menschlichen Epi-
dermis.
Arch. klin. exp. Derm. 228, 57-64 (1967)
- CRONKITE E.P., V.P.BOND, T.M.FLIEDNER und J.R.RUBINI:
The Use Of Tritiated Thymidine in The Study
of DNA-synthesis and Cell Turnover Hemopoetic
Tissues.
Lab. Invest. 8, 263-267 (1959)
- EPSTEIN W.L. und H.J.MAIBACH:
Cell Renewal in Human Epidermis.
Arch. Derm. (Chicago) 92, 462-468 (1965)
- GARDENGHI G. und L.DOCENTE:
Sull'azione locale degli steroidi alogenati
con particolare riguardo all'azione del fluor-
prednisolone.
Rass. dermatol. 2, 95-96 (1956)
- SIDI E. und J.BOURGEOIS-GAVARDIN:
Modifications cutanées consécutives aux appli-
cations et aux injections locales d'acétate
d'hydrocortisone.
Presse méd. 62, 1760-1763 (1953)

- GOLDZIEHER J.W. The Direct Effect of Steroids on the Senile Human Skin.
J. of Gerontol. 4, 104-106 (1949)
- LETTRE H.: Mitosegifte und ihre Bedeutung für die Chemie der Zellteilung.
Klin. Wschr. 12, 382-383 (1948)
- LETTRE H.: Mitosegifte und cancerogene Faktoren als Antibiotica.
Z. Krebsforschung 56, 5-7 (1948)
- HEITE H.J. und F.ROMMEL:
Über den Einfluß von Hydrocortison bzw. Prednison auf die experimentelle Akanthose.
Derm. Wschr. 138, 1005-1008 (1958)
- HOUCK, C.J. und Y.M.PATEL:
Proposed mode of action of corticoid steroids on The Connective Tissue.
Nature 206, 158-159 (1965)
- HOWES E.L., C.M.PLOTZ, J.W.BLUNT und C.RAGAN:
Retardation of Wound Healing by Cortisone.
Surgery 28, 177-179 (1950)
- JOHNSON H.A. und W.P.BOND:
A Method for Labelling Tissues With Tritiated Thymidine in Vitro.
Cancer 4, 639-645 (1961)
- KAKU H., Y.IGARASHI und S.FUJITA:
Cytogenetic Analysis of The Human Skin in Vivo in Normal and Pathologic Conditions: A ³H-Thymidine Autoradiographic Study.
Arch. Histol. Jap. 24, 457-468 (1964)
- KALKOFF K.W. und W.BORN:
Zur Desoxyribonucleinsäuresynthese in psoriatischer Epidermis unter Fluocinolonacetonid.
Hautarzt 16, 534-539 (1965)
- KAUFMAN J.J.: Topical Methylprednisolone and Hydrocortisone Compared.
Arch. Derm. (Chicago) 84, 637-640 (1961)

- KOBURG E.: Autoradiographische Untersuchungen zur Zellneubildungsrate an den Epithelien des oberen Respirations- und Verdauungstraktes.
Arch. Ohr.etc.Heilk. 180, 616-621 (1962)
- LEBLOND C.P., M.MESSIER und B.KOPRIWA:
Thymidine as a Tool for the Investigation of the Renewal of Cell Population.
Lab. Invest. 8, 296-301 (1959)
- MAURER E. und E.KOBURG:
Autoradiographische Untersuchungen mit ^3H -Thymidin über den zeitlichen Verlauf der DNS-Synthese bei den Epithelien des Darmes und bei anderen Zellarten der Maus.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 45, 108-113 (1963)
- MENKIN V.: Effect of Commercial Cortisone Acetate Suspension in Capillary Permeability.
Americ. J. Physiol. 164, 294-300 (1951)
- MESSIER M. und C.P.LEBLOND:
Cell Proliferation and Migration as Revealed by Autoradiography After Injection of ^3H -Thymidine to Male Rat.
Americ. J. Anat. 106, 247-253 (1960)
- OEHLERT W. und TH.BÜCHNER:
Mechanismus und zeitlicher Ablauf der physiologischen Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel und in der Schleimhaut des Magen-Darmtraktes der weißen Maus.
Beitr. Path. Anat. 125, 373-380 (1961)
- PERNOKAS L.N., L.C.EDWARDS und J.E.DUNPHY:
Hormonal Influence of Healing Wounds: The Effect of Adrenalectomy and Cortisone on the Quantity and Collagen Content of Granulation Tissue.
Surgic. Forum 8, 74-79 (1957)
- PINKUS H.: Examination of the Epidermis by the Strip Method of Removing Hornlayers I. Observations of Sickness of the Hornlayer and on Mitotic Activity After Stripping.
J. Invest. Derm. 16, 383-386 (1951)

- PINKUS H.: Examination of the Epidermis by the Strip Method: II. Biometric Data on Regeneration of the Human Epidermis.
J. Invest. Derm. 19, 431-438 (1952)
- PILGRIM C. und W. MAURER:
Historiographische Bestimmung der DNS-Verdoppelungszeit verschiedener Zellarten von Maus und Ratte bei Doppelmarkierung mit ^3H - und ^{14}C -Thymidin.
Naturwissenschaft 49, 544-549 (1962)
- SCHULTZE B. und W. OEHLERT:
Autoradiographic Investigation of Incorporation of ^3H Thymidin Into Cells of Different Tissues of the Rat and the Mouse.
Science 131, 737-743 (1960)
- SMITH J.G., R.J. ZAWISZA und H. BLANK:
Triamcinolone-acetonide a Highly Effective New Topical Steroid.
Arch. Derm. (Chicago) 78, 643-645 (1958)
- STRAUSS J.S. und A.M. KLIGMAN:
The Effect of ACTH and Hydrocortisone of the Human Sebaceous Gland.
I. Invest. Derm. 33, 9-14 (1959)
- THOMAS L.: Reversible Collaps of Rabbit Ears After Intravenous Papain and Prevention of Covery by Cortisone.
J. Exp. Med. 104, 245-249 (1956)
- UMBERT E.: Algunos ensayos clinicos con prednisolona t6pica.
Ann. Med. (Barcelona) 44, 165-166 (1958)
- WEINER A.L.: Intramuscular triamcinolone Diacetate Therapy of Dermatoses: Preliminary Report.
Antibiot. a. Chemother. 12, 360-362 (1962)
- WEINSTEIN G.D. und E.J. VAN SCOTT:
Autoradiographic Analysis of Turnover Time of Normal and Psoriatic Epidermis.
J. Invest. Derm. 45, 257-262 (1965)

WEISSMAN G. und J.T.DINGLE:

Release of Lysosomal Protease by Ultraviolet
Irradiation and Inhibition by Hydrocortison.
Exp. Cell. Res. 25, 207-211 (1961)

WEISSMAN G.: Changes in Connective Tissues and Intestine
Caused by Vitamin A in Amphibia and Their Ac-
celeration by Hydrocortisone.

J. Exp. Med. 114, 581-587 (1961)

WEISSMAN G. und L.THOMAS:

Studies on Lysosomes. I. The Effect of Endo-
toxin, Endotoxin tolerance and Cortisone on
the Release of Acid Hydrolases From a Granular
Fraction of Rabbit Liver.

J. Exp. Med. 116, 433-438 (1962)

WEISSMAN G. und L.THOMAS:

Studies on Lysosomes. II. The Effect of Corti-
sone on the Release of Acid Hydrolases From a
Large Granule Fraction of Rabbit Liver Induced
by an Excess of Vitamin A.

J. Clin. Invest. 42, 661-665 (1963)

WEISSMAN G. und H.B.FELL: The Effect of Hydrocortisone on the
Response of Fetal Rat Skin in Culture to Ultra-
violet Irradiation.

J. Exp. Med. 116, 365-369 (1962)

WINKLER K.: Hormonbehandlung in der Dermatologie.

Verlag Walter de Gruyter und Co. Berlin (1962)

Lebenslauf

Als viertes Kind des Arztes Dr. med. Julius Berendes und seiner Ehefrau Anita geborene Metzger wurde ich am 26. August 1940 in Heidelberg geboren. Nach 4jähriger Volksschulzeit besuchte ich von 1951 bis 1957 die Albertus-Magnus-Schule, ein staatlich anerkanntes Realgymnasium in Viernheim/Hessen, von 1957 bis 1961 das "Dr. Müller Landerziehungsheim" Steinmühle in Cappel bei Marburg/Lahn. Dort legte ich im Februar 1961 die Reifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1961 an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, wo ich das Vorphysikum im Frühjahr 1962 ablegte. Von der Freien Universität Berlin zurückgekehrt, bestand ich an der Philipps-Universität Marburg im Sommer 1963 das Physikum und im Wintersemester 1966/67 das Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

in Marburg: Amon, Beckmann, Berendes, Bommer,
Braun-Falco, Brück, Buchholz,
Bücher, Dimroth, Dölle, Drawert,
Exner, Gedigk, Haenisch, Hamm,
Hartmann, Hensel, Heuser,
Hildebrandt, Hohorst, Jacobb,
Klingenberg, Knauff, Lang,
Linneweh, Lübbers, Mahr, Mann,
Martini, Marx, Mattes, du Mesnil
de Rochemont, Neubauer, Niessing
Petry, Petzold, Rohen, Salfeld,
Sauer, Schleyer, W. Schmid,
Schmidt, Schürmann, H. E. Schulz-
tze, Schwaiger, Seidel, Siegert,
Straub, Walcher, Wendt, Würterle.

in Berlin: Clemens, Gauer, von Herrath,
Schütte, Schwartz, Selbach,
Ullrich.

in Innsbruck: Gabl, Günther, Halhuber, Huber,
Konzett, Lang, Rössler, Steiner,
Tapfer.

